

# ΑΣΘΕΝΗΣ ΜΕ ΑΓΚΥΛΟΠΟΙΗΤΙΚΗ ΣΠΟΝΔΥΛΙΤΙΔΑ & ΑΥΤΟΑΝΟΣΗ IgG4 ΣΧΕΤΙΖΟΜΕΝΗ ΠΑΓΚΡΕΑΤΙΤΙΔΑ



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΡΕΥΜΑΤΟΛΟΓΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ & ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΙΚΗ ΕΝΩΣΗ ΡΕΥΜΑΤΟΛΟΓΩΝ ΕΛΛΑΔΟΣ

Εαρινές ημέρες  
**Ρευματολογίας**

13-15 Μαΐου 2022

Xenia Poros Image Hotel  
**ΠΟΡΟΣ**

**Global Events**  
Αθήνα - Σόφια - Θεσσαλονίκη

**ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗ**  
Σταδίου 50Α, 55534 Παύλοιο,  
Τ 2310 247143, 2310 24773  
F 2310 247746  
E info@globalevents.gr  
www.globalevents.gr

**ΑΘΗΝΑ**  
Βαλκτωπ 2 & Αριστ. Α. Τσιγγού 168,  
17011 Κολιτσές,  
Τ 210 3250260  
E athens@globalevents.gr



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ  
ΥΠΟΥΡΓΕΙΟ ΥΓΕΙΑΣ - ΔΙΟΙΚΗΣΗ 1ης ΥΠΕ ΑΤΤΙΚΗΣ  
ΓΕΝΙΚΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ ΑΤΤΙΚΗΣ **ΣΙΣΜΑΝΟΓΛΕΙΟ - ΑΜΑΛΙΑ ΦΛΕΜΙΓΚ** Ν.Π.Δ.Δ.

- **ΜΠΕΤΣΙΟΣ ΓΕΩΡΓΙΟΣ: ΕΙΔΙΚΕΥΟΜΕΝΟΣ  
ΓΑΣΤΡΕΝΤΕΡΟΛΟΓΟΣ**
- **ΚΩΝΣΤΑ ΜΑΡΙΑ: ΕΠΙΜΕΛΗΤΡΙΑ Β'  
ΡΕΥΜΑΤΟΛΟΓΙΑΣ**

# Παρουσίαση Περιστατικού

- Άνδρας 47 ετών, νοσηλευτής στο ΕΚΑΒ
- Καπνιστής, 30 πακετο-έτη
- χαμηλή οσφυαλγία φλεγμονώδους τύπου από 12ετίας
- Επεισόδια Ιριδοκυκλίτιδας ΔΑΟ από 10ετίας
- Απουσία:περιφερικής αρθρίτιδας, ψωριασικού εξανθήματος
- Λήψη ΜΣΑΦ με μερική ανταπόκριση
- **2018:** διάγνωση **Αγκυλοποιητικής Σπονδυλίτιδας**
- **2018:**Υποτροπιάζοντα επεισόδια **παγκρεατίτιδας**

# Εργαστηριακός Έλεγχος

- HLA-B27:**θετικό**, HLA-B51: **θετικό**
- ΤΚΕ:18, CRP:2.4mg/L (τιμές προ έναρξης θεραπείας)
- SGOT/SGPT/γ-GT/ALP:κφ
- IgG4:**3.8(<2)**,2/2018, **4.9(<2)**, 1/2020
- AMY ορού:180, AMY ούρων 1674 IU/L

# Απεικονιστικός έλεγχος Μυοσκελετικού

- Α/Α Λεκάνης-Ισχίων: grade IV ιερολαγονίτιδα άμφω
- Α/Α ΘΜΣΣ : Romanus lesions, αρχόμενα συνδεσμόφυτα
- Α/Α ΟΜΣΣ : αρχόμενα συνδεσμόφυτα

## ΠΟΡΕΙΑ ΝΟΣΟΥ- ΑΣ

- αρχική εκτίμηση: ↑ BASDAI=3.8, ↑ ASDAS-CRP=2.9, ↑ ASDAS-ESR=2.7, ↑ BASFI=5.6
- 2/2020: έναρξη ADALIMUMAB
- Καλή κλινική ανταπόκριση ► Μετά 1 έτος: BASDAI=0, ASDAS-CRP=0.6, ASDAS-ESR=1
- ΟΧΙ υποτροπή Ιριδοκυκλίτιδας μετά την έναρξη ADA

# ΠΟΡΕΙΑ ΝΟΣΟΥ- ΠΑΓΚΡΕΑΤΙΤΙΔΑ

- Επεισόδια παγκρεατίτιδας: **2018 (1), 2019 (1), 2021 (3)** (οξύ κοιλιακό άλγος)
- γαστρεντερολογική εκτίμηση (2<sup>η</sup> γνώμη)  
▶ "χολολιθίαση ως αίτιο υποτροπιάζουσας παγκρεατίτιδας" ▶ Χολοκυστεκτομή 8/2021
- επεισόδια παγκρεατίτιδας **μετά χολοκυστεκτομή: 11/2021, 1/2022** (κατ' οίκον νοσηλεία)
- **MRCP (12/2021)**: χωρίς διάταση παγκρεατικού πόρου, φυσιολογική απεικόνιση παρεγχύματος

# Απεικονιστικός έλεγχος ΓΕΣ (1)

## ➤ EUS (4/2018)

- Διάχυτη ανομοιογένεια παγκρέατος, χωρίς ανάδειξη εστιακής αλλοίωσης
- παγκρεατικός πόρος κ/φ

## ➤ MRI/MRCP (6/2019, 1/2021, 7/2021, 12/2021)

- Χωρίς διάταση παγκρεατικού πόρου
- κ/φ απεικόνιση παγκρεατικού παρεγχύματος

## Απεικονιστικός έλεγχος ΓΕΣ (2)

- **CT κοιλίας (7/2021, 11/2021 μετά από επεισόδια παγκρεατίτιδας)**
  - **παγκρέας:** διογκωμένο, οιδηματώδες, με ασαφή όρια
  - θολερότητα πέριξ λίπους
  - παρουσία μεσεντέριων λεμφαδένων πέριξ του παγκρέατος
  - αδρή ασβέστωση κεφαλής παγκρέατος (**CT κοιλίας 11/2021**)

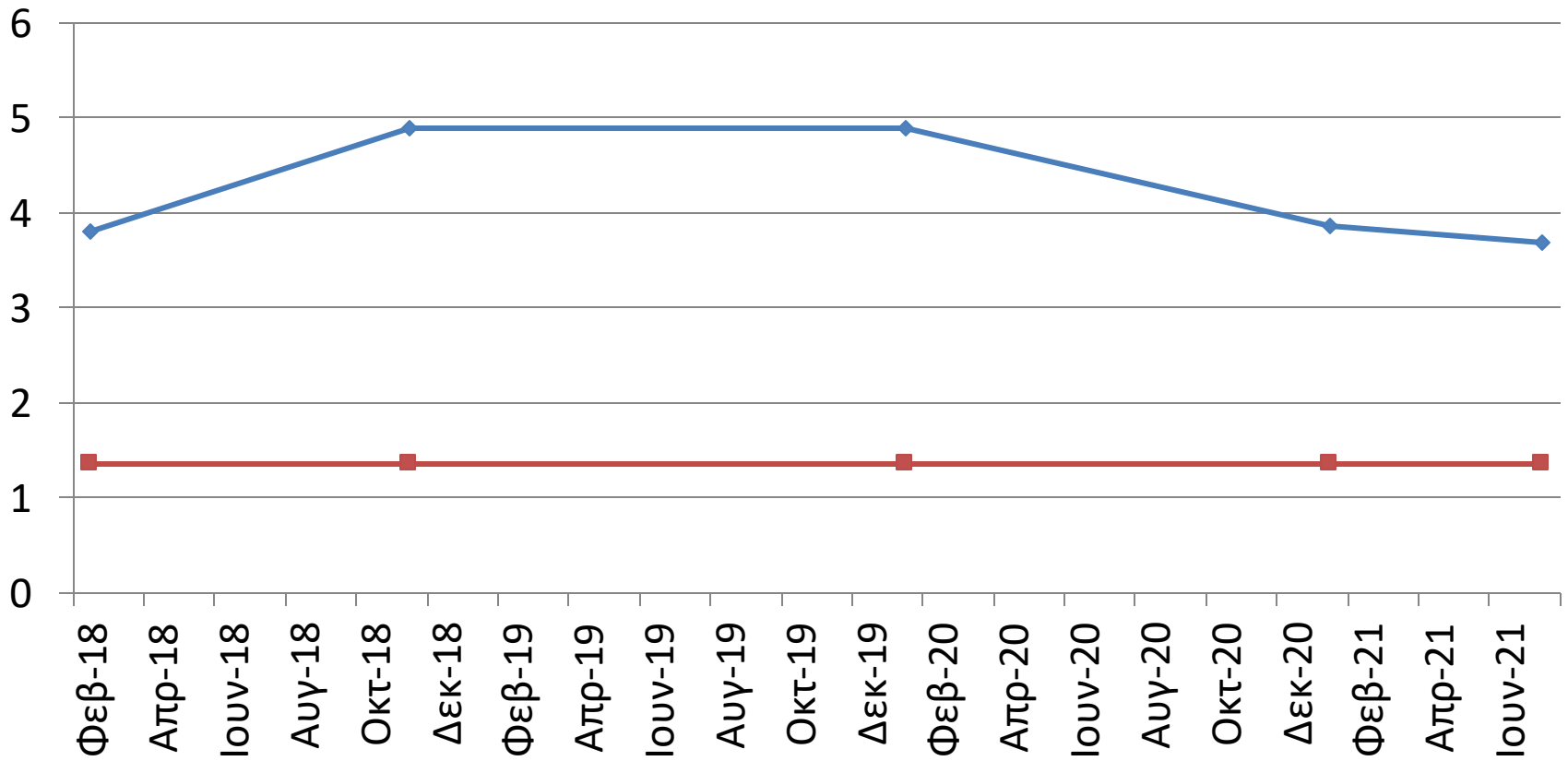


# Περί χολοκυστεκτομής

- **U/S προ χολοκυστεκτομής (7/2021):**λάσπη εντός χοληδόχου κύστεως
- **Παθολογοανατομική έκθεση**
  - αλλοιώσεις χρόνιας χολοκυστίτιδας
  - αδενομύωση του τοιχώματος του πυθμένα

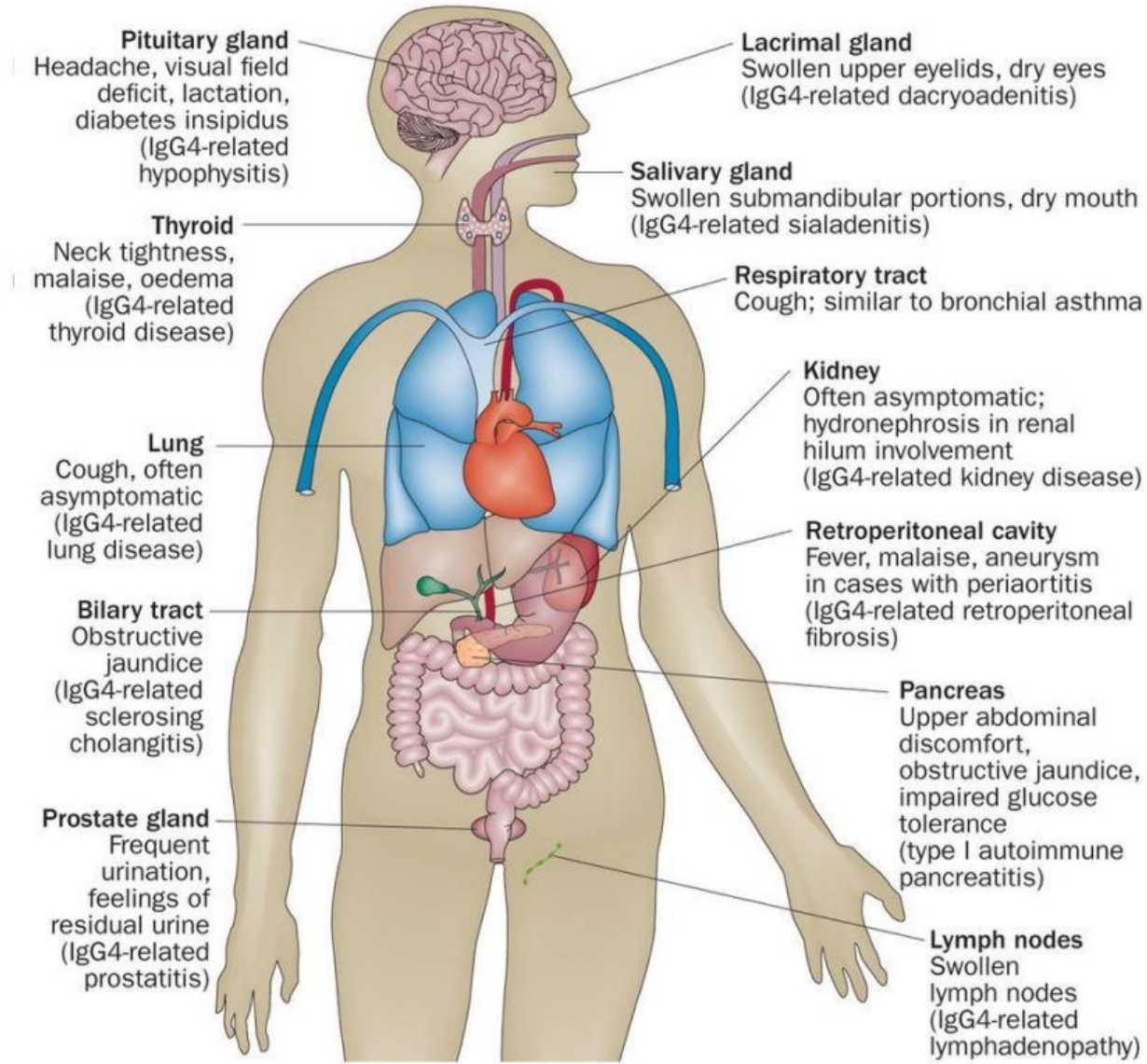
# Τιμές IgG4 ορού

Ημερομηνίες ελέγχου



# IgG4 ΝΟΣΟΣ

Ανοσο-διαμεσολαβούμενη, φλεγμονο-ινωτική συνθήκη



# **IgG4 ΝΟΣΟΣ – 4 ΦΑΙΝΟΤΥΠΟΙ**

- **Group 1: Pancreato-hepato-biliary disease**
- **Group 2: Retroperitoneal fibrosis and/or arthritis**
- **Group 3: Head and neck limited disease**
- **Group 4 :Classic Mikulicz syndrome with systematic involvement**

# ΑΥΤΟΑΝΟΣΗ ΠΑΓΚΡΕΑΤΙΤΙΔΑ

- Ασυνήθης μορφή χρόνιας ινοφλεγμονώδους νόσου του παγκρέατος
- Τυπικά απαντά στα κορτικοστεροειδή
- Επίπτωση – επιπολασμός: άγνωστα
- Εκτίμηση (Ιαπωνία)
  - επίπτωση 1/100.000
  - επιπολασμός 5-6% των χρόνιων παγκρεατιτίδων

# ΤΥΠΟΙ ΑΥΤΟΑΝΟΣΗΣ ΠΑΓΚΡΕΑΤΙΤΙΔΑΣ (AIP)

	Λεμφοπλασματο- κυτταρική σκληρυντική LPSP	Ιδιοπαθής κεντροπορική πακρεατίτιδα - IDCP
	Type 1 AIP	Type 2 AIP
Mean age at diagnosis	7th decade	5th decade
Male sex	75%	50%
Serum IgG4 elevation	66%	25%
Other organ involvement	Common - up to 60%	No
IBD	2-6%	30%
Histologic findings	Lymphoplasmacytic infiltration Storiform fibrosis Obliterative phlebitis Abundant IgG4 positive plasma cells ( $\geq 10$ /hpf)	Granulocytic epithelial lesions Scant IgG4 positive plasma cells ( $< 10$ /hpf)
Risk for relapse	Moderate-high (up to 60%)	Low ( $< 10\%$ )
IgG4-related disease	Yes	No

# HISORt criteria (1)

**H**istopathological (**H**), **I**maging (**I**), **S**erological (**S**) -serum IgG4-, **O**ther organ manifestations (**O**) of IgG4-RD and **R**esponse to **t**reatment (**Rt**)

## A

- Histology: diagnostic histology on resection specimen or pancreatic core biopsy
  - LPSP, OR
  - >10 IgG4 cells/hpf +2/3 out of:
    - Periductal lymphoplasmacytic infiltrate
    - Obliterative phlebitis
    - Storiform fibrosis
- IDCP, OR
- GEL with minimal IgG4 positive cells.

## B

- Imaging: diffusely enlarged gland with featureless borders and delayed enhancement with/without capsule-like rim AND any one of the following:
  - Elevated IgG4
  - Other organ involvement\*
  - Storiform fibrosis with lymphoplasmacytic infiltration (but not meeting all criteria in A)

## C

- Response to steroids\*\* (resolution/marked improvement in pancreatic/extrapancreatic manifestations in patients meeting criteria for steroid use:
  - Groups A or B
  - Patients without typical imaging features<sup>†</sup> and negative cancer workup who have
  - One highly suggestive feature for AIP<sup>#</sup>, OR
  - Two supportive features of AIP<sup>&</sup>

# HISORt criteria (2)

Στις οδηγίες απαιτούνται όλα τα κριτήρια σε 1 εκ των 3 ομάδων για να τεθεί η διάγνωση

Ομάδα	Διαγνωστικά Κριτήρια	Δυσκολίες
A	Βλάβες LPSP ή/και IgG4 πλασματοκύτταρα >10/ HPF (IHC)	<ul style="list-style-type: none"><li>• Οι χειρουργικές βιοψίες σήμερα σπανιώτατες (ευτυχώς)</li><li>• EUS δύσκολο να έχουμε μεγάλες βιοψίες</li></ul>
B	<ul style="list-style-type: none"><li>• Αύξηση IgG4 ορού</li><li>• Αύξηση του παγκρέατος + Μη ενίσχυση με σκιαγραφικό (MRI)</li><li>• Διάχυτες Ανωμαλίες Wirsung</li></ul>	Πολύ δύσκολο (Δύση, 15-20%) αφού το μεγαλύτερο % ασθενών <b>ΔΕΝ εμφανίζει υψηλό τίτλο IgG4ορού</b> (όπως στην Ανατολή, 70-80%)
C	<ul style="list-style-type: none"><li>• Οξεία παγκρεατίτις (ανεξήγητη)</li><li>• Αύξηση IgG4 ορού η παθολογική αύξηση IgG4 σε εξωπαγκρεατικό ιστό (IHC)</li><li>• Μείωση ή εξαφάνιση των συμπτωμάτων με τα κορτικοστεροειδή</li></ul>	



# ΚΡΙΤΗΡΙΑ ICDC

## AIP-type 1

- ✓ **Απεικόνιση:**παρέγχυμα, πόροι
- ✓ **IgG4 ορού**>2N
- ✓ **Εξωπαγκρεατικές εκδηλώσεις:** χολαγγειίτις
- ✓ **Ιστολογία**
  - Λεμφοπλασματοκυτταρική διήθηση
  - IgG4+
  - αποφρακτική φλεβίτιδα
  - ίνωση
- ✓ Ταχεία απάντηση στα κορτικοστεροειδή

## AIP- type 2

- ✓ **Απεικόνιση:** παρέγχυμα, πόροι
- ✓ **IgG4 ορού:** N
- ✓ ΙΦΝΕ
- ✓ **Ιστολογία**
  - βλάβες GEL – κοκκιοκυτταρικές επιθηλιακές βλάβες
  - λίγα ή καθόλου IgG4 κύτταρα
- ✓ Ταχεία απάντηση στα κορτικοστεροειδή

# ΑΥΤΟΑΝΟΣΗ ΠΑΓΚΡΕΑΤΙΤΙΔΑ

- Ο τύπος 1 AIP θεωρείται ως η παγκρεατική έκφραση της σχετιζόμενης με IgG4 νόσου
- Η απάντηση στα κορτικοειδή και των 2 τύπων είναι υψηλή (τίτλοι IgG4↓)
- Οι υποτροπές τύπου 1 είναι πολύ υψηλότερες (31%) σε σχέση με τύπου 2 (9%)
- Χωρίς θεραπεία: Παγκρεατική ανεπάρκεια, ίνωση

# ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

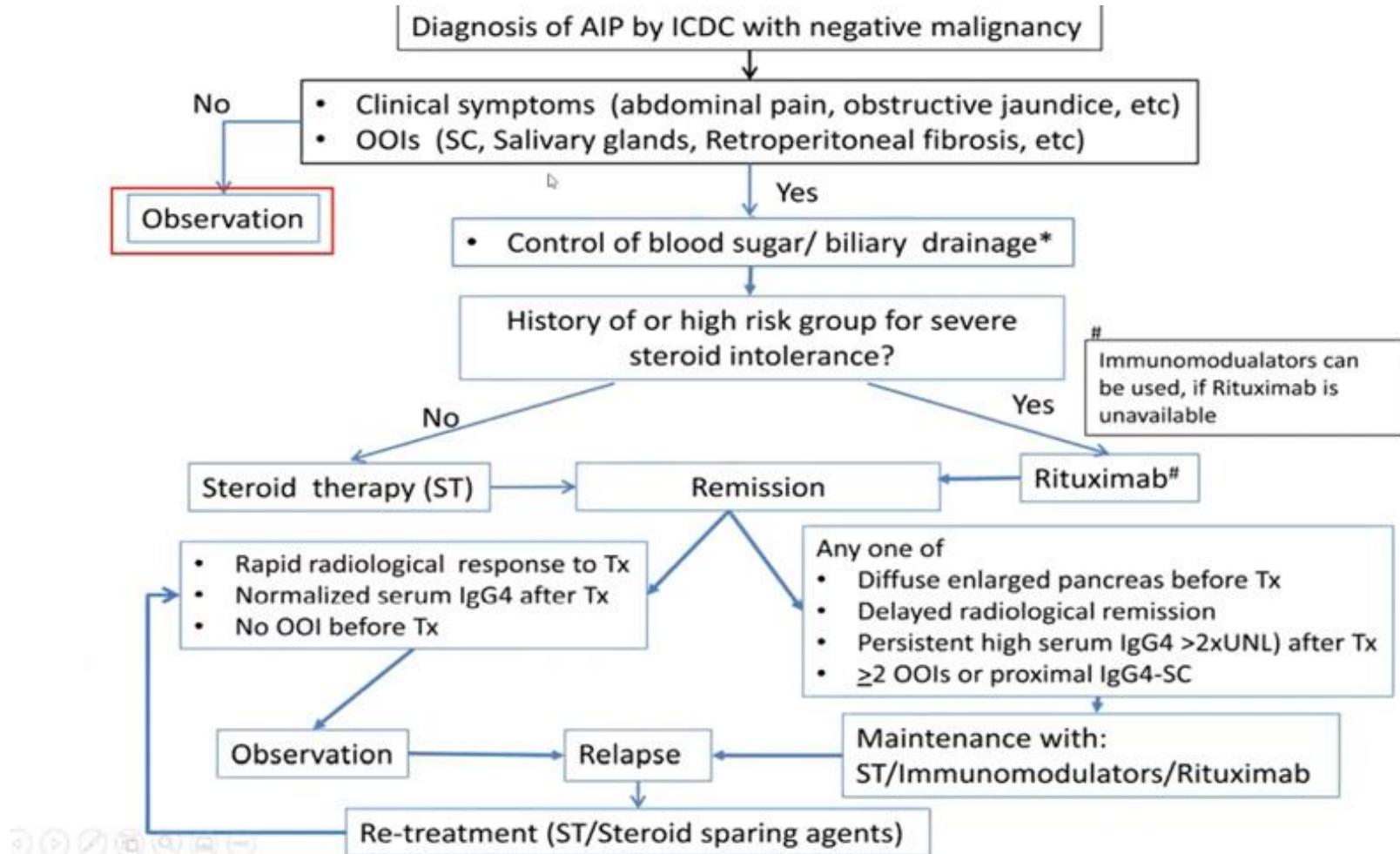
- Συμπτωματικοί ασθενείς

- με παγκρεατικές εκδηλώσεις:αποφρακτικό ίκτερο, κοιλιακό άλγος, οσφυαλγίες, εξωκρινή ή ενδοκρινή ανεπάρκεια)
- από άλλα όργανα: πχ΄ίκτερος λόγω στένωσης χοληφόρων

- Ασυμπτωματικοί ασθενείς

- με παγκρεατικές εκδηλώσεις: παγκρεατική μάζα απεικονιστικά
- από άλλα όργανα: εμμένουσες παθολογικές ηπατικές δοκιμασίες σε ασθενή με IgG4-SC

# ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ



# ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ

- ✓ 10-15% βελτίωση χωρίς θεραπεία.
- ✓ Watchfull waiting: για τους περισσότερους ασυμπτωματικούς
- ✓ Συμπτωματικοί από πάγκρεας ή άλλα όργανα<sup>1</sup>
- ✓ IgG4 RD και σε υποκλινικές περιπτώσεις<sup>2</sup>
- ✓ Επείγουσες καταστάσεις
  - χολαγγειίτιδα
  - ηπατική ίνωση
  - έξω ή ενδογενή ανεπάρκεια

# Αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα και παγκρεατίτιδα

- Άρρεν 57 ετών, επιγαστραλγία από 7ημέρου
- Διάγνωση AS από 27ετών με λήψη ΜΣΑΦ
- 6 μήνες από έναρξη anti-TNF-α η νόσος κατέστη ανενεργή
- Αρνητικό ιστορικό για δυσλιπιδαιμία ή και κατανάλωση αλκοόλ
- Φυσική εξέταση: ίκτερος και πόνος στο επιγάστριο σε βαθιά ψηλάφηση χωρίς σημεία περιτοναϊκού ερεθισμού.

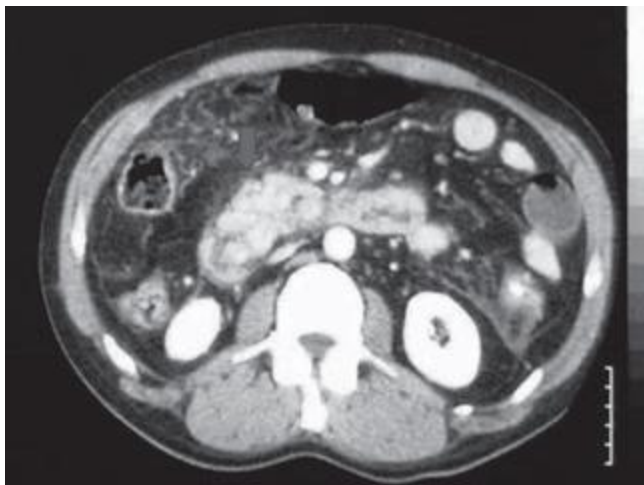


Table 1. Classification of drug induced pancreatitis.

## Class Ia drugs

At least 1 case report with positive rechallenge, excluding all other causes, such as alcohol, hypertriglyceridemia, gallstones, and other drugs.

## Class Ib drugs

At least 1 case report with positive rechallenge; however, other causes, such as alcohol, hypertriglyceridemia, gallstones, and other drugs were not ruled out.

## Class II drugs

At least 4 cases in the literature. Consistent latency (75% of cases).

## Class III drugs

At least 2 cases in the literature. No consistent latency among cases. No rechallenge.

## Class IV drugs

Drugs not fitting into the earlier-described classes, single case report published in medical literature, without rechallenge.

Table 2. Summary of drug-induced acute pancreatitis

## Class Ia

Azodisalicylate, bezafibrate, cannabis, carbimazole, codeine, cytosine, arabinoside, dapson, enalapril, furosemide, isoniazid, mesalamine, metronidazole, pentamidin, pravastatin, procainamide, pyritonol, simvastatin, stibogluconate, sulfamethoxazole, sulindac, tetracycline, valproic acid

## Class Ib

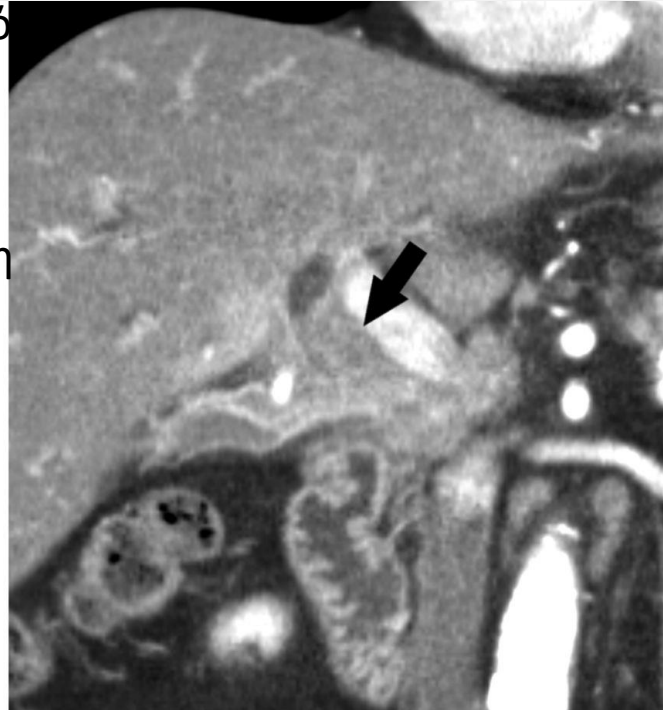
All trans-retinoic acid, amiodarone, azathioprine, clomiphene, dexamethasone, ifosfamide, lamivudine, losartan, lynesterol/methoxyethinylestradiol, 6-MP, meglumine, methimazole, nelfinavir, norethindronate/mestranol, omeprazole, premarin, sulfamethazole, trimethoprim-sulfamethazole

## Class II

Acetaminophen, chlorthalidate, clozapine, DDI, erythromycin, estrogen, L-asparaginase, pegaspargase, propofol, tamoxifen

# IgG4 νόσος και Αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα (CASE REPORT)

Άρρεν 59 ετών με AS. Υπό infliximab (IFX) από 2003, επιτυγχάνοντας ύφεση. Τον 11/2019, λόγω επιγαστραλγίας υπεβλήθη σε US και CT.

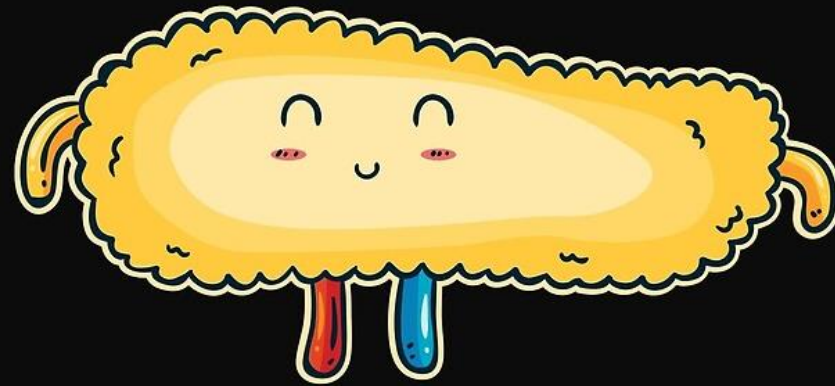


Ευτυχώς αφορούσε ασθενή με διαγνωσμένη IgG4RD πριν γίνει έναρξη θεραπείας για πιθανή κακοήθεια.

Παγκρεατικές φλεγμονώδεις αλλαγές με διάχυτη πάχυνση μαλακών ιστών, περιπαγκρεατικές φλεγμονώδεις αλλαγές που πιθανόν αντιπροσωπεύουν νόσο του ήπατος των χοληφόρων που σχετίζεται με το IgG4

MAKE MY

PANCREAS



GREAT AGAIN

Ευχαριστώ για την  
προσοχή σας